



Supplementary material

Metabolic and Inflammatory Profiles of Biomarkers in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes in a Mediterranean Population. DARIOS Inflammatory Study

Daniel Fernández-Bergés,^{a,b,*} Luciano Consuegra-Sánchez,^{a,c} Judith Peñafiel,^d
Antonio Cabrera de León,^{e,f} Joan Vila,^{d,g} Francisco Javier Félix-Redondo,^{a,h}
Antonio Segura-Fragoso,ⁱ José Lapetra,^{j,k} María Jesús Guembe,^{l,m} Tomás Vega,ⁿ
Montse Fitó,^{k,o} Roberto Elosua,^d Oscar Díaz,^{o,p} and Jaume Marrugat^d

^a*Unidad de Investigación Cardiovascular GRIMEX, Programa de Investigación Cardiovascular (PERICLES), Villanueva de la Serena, Badajoz, Spain*

^b*Hospital Don Benito-Villanueva, Gerencia de Área de Salud Don Benito-Villanueva, Don Benito, Badajoz, Spain*

^c*Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia, Spain*

^d*Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, IMIM, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Spain*

^e*Unidad de Investigación de Atención Primaria y del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain*

^f*Universidad de La Laguna, Tenerife, Spain*

^g*CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, Spain*

^h*Centro de Salud Villanueva Norte, Villanueva de la Serena, Badajoz, Spain*

ⁱ*Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha, Talavera de la Reina, Toledo, Spain*

^j*Centro de Salud Universitario San Pablo, Distrito Sanitario de Atención Primaria Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Sevilla, Spain*

^k*CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Spain*

^l*Servicio de Investigación, Innovación y Formación Sanitaria, Departamento de Salud, Gobierno de Navarra, Pamplona, Navarra, Spain*

^m*Grupo de Investigación Riesgo Vascular en Navarra (RIVANA), Spain*

ⁿ*Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León, Valladolid, Spain*

^o*Grupo de Riesgo Cardiovascular y Nutrición, Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, IMIM, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Spain*

^p*Programa de Doctorat en Biomedicina, Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain*

Tabla S1

Características generales del estudio DARIOS Inflamatorio y por estudio componente

Nombre del estudio	HERMEX	REGICOR	CDC	DRECA-2	RECCyL	RIVANA	TALAVERA	General participantes	698	297	390	364	375	367	360	2.851
Edad (años)	57 ± 9	55 ± 11	55 ± 6	57 ± 8	59 ± 9	57 ± 8	60 ± 9	57 ± 9								
Varones	325 (46,6)	124 (41,8)	153 (39,2)	165 (45,3)	173 (46,1)	169 (46,0)	160 (44,4)	1269 (44,5)								
Tipo de muestreo	Aleatorio	Aleatorio	Aleatorio	Aleatorio	Aleatorio	Aleatorio	Aleatorio	—								
Marco muestral	Censo tarjeta sanitaria	Censo poblacional	Censo poblacional	Censo poblacional	Censo tarjeta sanitaria	Censo poblacional	Censo Padrón Municipal	—								
Periodo de reclutamiento	2008-2009	2004-2006	2000-2005	2006-2007	2004	2004-2005	2006	—								
Ámbito geográfico	AS Don Benito-Villanueva de la Serena (Badajoz)	Seis comarcas de Girona	CA Canarias	CA Andalucía	CA Castilla y León	Comunidad Foral de Navarra	AS Talavera de la Reina (Toledo)	—								
Dislipemia	245 (35,2)	88 (29,8)	162 (41,6)	131 (36,1)	102 (27,5)	123 (33,5)	133 (36,9)	984 (34,7)								
Fumadores activos	180 (25,8)	159 (54,5)	84 (21,5)	81 (22,3)	80 (21,3)	97 (26,4)	71 (19,7)	752 (26,4)								
Hipertensión arterial	266 (38,1)	87 (29,3)	145 (37,2)	138 (37,9)	98 (26,6)	133 (36,3)	134 (37,2)	1001 (35,1)								

Diabetes mellitus	93 (13,3)	50 (16,8)	59 (15,1)	54 (14,8)	32 (8,6)	39 (10,6)	55 (15,3)	382 (13,4)								
IMC	29 [26-32]	27 [24-31]	28 [26-32]	29 [26-32]	27 [25-30]	28 [25-30]	28 [26-31]	28 [25-31]								
Perímetro abdominal (cm)	99 [92-108]	90 [79-99]	95 [87-104]	99 [92-107]	95 [86-103]	96 [86-103]	100 [92-107]	97 [88-105]								

AS: área de salud; CA: comunidad autónoma; IMC: índice de masa corporal.

Las cifras expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla S2

Características sociodemográficas y clínicas de los participantes del estudio DARIOS Inflamatorio, divididos en cuatro grupos según las diferentes entidades metabólicas de interés, obesidad según perímetro abdominal

	Todos	Sano	Obeso abdominal	SM	DM	p tendencia
Pacientes	2.851	1.081	854	443	473	
Edad (años)	57,4 ± 8,80	54,9 ± 8,58	57,8 ± 8,68	58,9 ± 8,48	60,8 ± 8,19	< 0,001
Varones	1.269 (44,5)	598 (55,3)	235 (27,5)	194 (43,8)	242 (51,2)	0,048
DM	382 (13,4)	0	0	0	382 (80,8)	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	104 ± 28,7	94,1 ± 10,7	93,5 ± 10,7	104 ± 11,4	146 ± 46,9	< 0,001
DM en tratamiento	206 (7,24)	0	0	0	206 (43,9)	< 0,001
Insulina tratamiento	47 (1,67)	0	0	0	47 (11,0)	< 0,001
PAS (mmHg)	131 ± 20,1	124 ± 18,6	129 ± 18,5	140 ± 19,4	141 ± 20,1	< 0,001
PAD (mmHg)	78,1 ± 11,0	75,8 ± 10,3	77,7 ± 10,9	82,4 ± 11,1	80,2 ± 11,0	< 0,001
HTA	1.001 (35,2)	192 (17,8)	255 (29,9)	296 (67,3)	258 (54,8)	< 0,001
HTA en tratamiento	799 (28,2)	120 (11,2)	193 (22,7)	268 (61,2)	218 (46,7)	< 0,001
DLP	984 (34,7)	293 (27,2)	277 (32,5)	197 (44,5)	217 (46,4)	< 0,001
DLP tratamiento	463 (16,4)	107 (9,97)	125 (14,8)	97 (21,9)	134 (28,8)	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	221 ± 37,5	219 ± 36,5	225 ± 35,1	223 ± 39,7	218 ± 40,9	0,998
cHDL (mg/dl)	55,1 ± 12,3	57,3 ± 12,5	58,5 ± 10,8	47,0 ± 10,1	51,7 ± 12,2	< 0,001
cLDL (mg/dl)	142 ± 33,9	141 ± 34,1	146 ± 31,5	142 ± 34,4	139 ± 36,9	0,255
Triglicéridos (mg/dl)	103 [77,9-141]	89,0 [69,7-118]	98,0 [77,1-119]	157 [111-202]	122 [92-169]	< 0,001
Cintura (cm)	96,8 ± 13,1	86,4 ± 9,41	102 ± 9,52	106 ± 11,2	102 ± 12,4	< 0,001
Peso (kg)	74,6 ± 14,2	67,0 ± 11,0	77,4 ± 13,5	82,8 ± 13,6	79,3 ± 14,6	< 0,001
Talla (cm)	161 ± 9,04	163 ± 8,63	160 ± 9,07	161 ± 9,51	161 ± 8,90	< 0,001
IMC	28,7 ± 4,81	25,2 ± 2,97	30,3 ± 4,17	31,9 ± 4,49	30,6 ± 4,78	< 0,001
Fumadores	752 (26,4)	367 (34,0)	177 (20,7)	97 (21,9)	111 (23,6)	< 0,001
No fumadores	1.479 (52,0)	467 (43,3)	527 (61,7)	245 (55,3)	240 (51,0)	
Exfumadores > 1 año	615 (21,6)	244 (22,6)	150 (17,6)	101 (22,8)	120 (25,5)	
REGICOR	0,0448 ± 0,0354	0,0353 ± 0,0284	0,0338 ± 0,0254	0,0541 ± 0,0304	0,0779 ± 0,0460	< 0,001
Log HOMA	-0,43 [1,41]	-1,16 [1,36]	-0,38 [1,21]	0,39 [1,03]	0,41 [1,25]	< 0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DLP: dislipemia; HOMA: *homeostasis model assesment*; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PAS: presión arterial sistólica; REGICOR: función de riesgo que expresa la probabilidad de sufrir un evento coronario a 10 años; SM: síndrome metabólico.

Las cifras expresan n (%), media $\pm$ desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla S3

Descripción de la distribución de los diferentes biomarcadores analizados en los participantes del estudio DARIOS Inflamatorio, divididos en cuatro grupos según las diferentes entidades metabólicas de interés, obesidad definida por perímetro abdominal

	Sano	Obeso abdominal	SM	DM	p tendencias	Total de pacientes
<i>Pacientes</i>	1.035	836	432	459		
<i>Log PCR-as (mg/dl)</i>	2,21 ± 1,32	2,80 ± 1,24	3,10 ± 1,21	3,03 ± 1,32	< 0,001	2.726
<i>ApoA1 (g/l)</i>	1,60 ± 0,26	1,63 ± 0,25	1,44 ± 0,24	1,51 ± 0,26	< 0,001	2.760
<i>ApoB100 (g/l)</i>	1,14 ± 0,23	1,15 ± 0,21	1,19 ± 0,24	1,15 ± 0,24	0,011	2.759
<i>OLAB (U/l)</i>					0,247	2.734
< límite	257 (25,0)	210 (25,4)	100 (23,4)	129 (28,6)		
100-150	167 (16,2)	113 (13,7)	73 (17,1)	68 (15,1)		
150-350	248 (24,1)	202 (24,4)	109 (25,5)	117 (25,9)		
350-1.200	223 (21,7)	183 (22,1)	83 (19,4)	85 (18,8)		
> límite	133 (12,9)	119 (14,4)	63 (14,7)	52 (11,5)		
<i>IFNγ (pg/ml)</i>					0,077	2.577
< límite	768 (78,7)	570 (73,6)	281 (70,4)	315 (73,6)		
0,64-2,5	149 (15,3)	155 (20,0)	90 (22,6)	94 (22,0)		
> 2,5	59 (6,05)	49 (6,33)	28 (7,02)	19 (4,44)		
<i>IL-10 (pg/ml)</i>					< 0,001	2.641
< límite	243 (24,6)	204 (25,3)	61 (14,9)	89 (20,3)		
0,64-3	243 (24,6)	193 (24,0)	106 (25,9)	91 (20,8)		
3-10	373 (37,7)	323 (40,1)	173 (42,3)	181 (41,3)		
> 10	130 (13,1)	85 (10,6)	69 (16,9)	77 (17,6)		
Log adiponectina (μ g/ml)	1,18 ± 0,63	1,33 ± 0,59	0,95 ± 0,58	0,91 ± 0,59	< 0,001	2.718
IL-6 (pg/ml)					< 0,001	2.616
< límite	143 (14,4)	72 (9,21)	24 (5,96)	32 (7,32)		
0,76-2	335 (33,7)	287 (36,7)	105 (26,1)	120 (27,5)		
2-5	424 (42,7)	341 (43,6)	204 (50,6)	222 (50,8)		
> 5	92 (9,26)	82 (10,5)	70 (17,4)	63 (14,4)		
Log leptina (ng/ml)	1,22 ± 1,01	2,43 ± 0,99	2,46 ± 0,97	1,99 ± 1,16	< 0,001	2.662
<i>Insulina</i>					< 0,001	2.607

< límite	205 (20,7)	63 (8,06)	12 (2,96)	25 (5,85)		
0,76-100	402 (40,5)	193 (24,7)	42 (10,3)	82 (19,2)		
100-300	306 (30,8)	350 (44,8)	164 (40,4)	167 (39,1)		
> 300	79 (7,96)	176 (22,5)	188 (46,3)	153 (35,8)		
MCP1	277 (127)	307 (135)	318 (144)	310 (146)	< 0,001	2.678
<i>Tnl-as (ng/ml)</i>					0,055	2.271
< límite	828 (97,0)	692 (96,8)	322 (96,4)	348 (94,6)		
Detectable	26 (3,04)	23 (3,22)	12 (3,59)	20 (5,43)		
<i>BNP (pg/ml)</i>					0,01	2.090
< límite	488 (62,1)	375 (56,8)	161 (53,1)	185 (54,3)		
< 40	150 (19,1)	155 (23,5)	77 (25,4)	80 (23,5)		
> 40	148 (18,8)	130 (19,7)	65 (21,5)	76 (22,3)		
<i>TNFa (pg/ml)</i>						
< límite	387 (30,7)	120 (30,5)	120 (31,7)	114 (29,4)		
1,84-3	266 (21,1)	86 (21,9)	84 (22,2)	78 (20,1)		
3-10	508 (40,3)	160 (40,7)	146 (38,5)	175 (45,1)		
> 10	100 (7,9)	27 (6,9)	29 (7,7)	21 (5,4)	0,93	2.421
<i>PAI-1 (ng/ml)</i>						
0-35	350 (25,2)	85 (19,4)	59 (14,2)	85 (19,4)		
35-55	325 (23,4)	89 (20,3)	89 (21,4)	91 (20,7)		
55-260	435 (31,3)	156 (35,6)	143 (34,4)	156 (35,5)		
> límite	280 (20,1)	108 (24,7)	125 (30,0)	107 (24,4)	< 0,001	2.683

ApoA1: apolipoproteína A1; ApoB100: apolipoproteína B100; BNP: péptido natriurético cerebral; IFN γ : interferón gamma; IL: interleucina; MCP1: proteína quimiotáctica de macrófagos; OLAB: anticuerpos anti-LDL oxidada; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

Las cifras expresan n (%), media $\pm$ desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla S4

Estudio DARIOS Inflamatorio. Correlaciones de Spearman bivariantes entre todos los analitos analizados

	PCR-as	ApoA	ApoB	OLAB	NT-proBNP	MCP1	IFN γ	IL-10	Adiponectina	IL-6	Insulina	Leptina	PAI-1	TNF α
PCR-as	1	– 0,119 ^a	0,13 ^a 0,023	– 0,023	0,086 ^a	0,038	0,093 ^a	0,092 ^a	–0,126 ^a	0,381 ^a	0,248 ^a	0,245 ^a	0,101 ^a	0,032
ApoA	2.739	1	– 0,009	– 0,008	–0,032	0,024	0,034	– 0,091 ^a	0,37 ^a	– 0,086 ^a	–0,187 ^a	0,078 ^a	– 0,028	– 0,045 ^b
ApoB	2.739	2.759	1	– 0,073 ^a	– 0,104 ^a	0,009	– 0,037	– 0,046 ^b	–0,12 ^a	– 0,002	0,05 ^b	–0,026	0,028	0,03
OLAB	2.647	2.667	2.666	1	0,024	– 0,016	0,038	0,012	0,083 ^a	– 0,029	0,014	0,101 ^a	– 0,004	–0,01
NT-proBNP	2.570	2.576	2.575	2.509	1	0,018	0,189 ^a	0,164 ^a	0,166 ^a	0,141 ^a	–0,023	0,084 ^a	– 0,121 ^a	0,142 ^a
MCP1	2.626	2.632	2.631	2.567	2.578	1	0,11 ^a	0,149 ^a	0,003	0,066 ^a	0,127 ^a	0,147 ^a	0,307 ^a	– 0,208 ^a
IFN γ	2.526	2.533	2.532	2.468	2.494	2.533	1	0,219 ^a	0,019	0,167 ^a	0,067 ^a	0,048 ^b	0,099 ^a	– 0,077 ^a
IL-10	2.590	2.596	2.595	2.528	2.547	2.600	2.516	1	–0,035	0,155 ^a	0,08 ^a	0,016	0,055 ^a	– 0,057 ^a
Adiponectina	2.611	2.632	2.631	2.604	2.493	2.551	2.456	2.517	1	–0,11 ^a	–0,272 ^a	0,167 ^a	– 0,136 ^a	– 0,002
IL-6	2.509	2.528	2.527	2.506	2.404	2.457	2.362	2.431	2.532	1	0,193 ^a	0,1 ^a	0,055 ^a	0,32 ^a

Insulina	2.504	2.522	2.521	2.502	2.397	2.450	2.356	2.425	2.534	2.523	1	0,453 ^a	0,274 ^a	0,026
Leptina	2.553	2.572	2.571	2.551	2.440	2.495	2.399	2.468	2.583	2.571	2.580	1	0,167 ^a	– 0,022
PAI-1	2.572	2.592	2.591	2.572	2.461	2.516	2.420	2.488	2.600	2.585	2.592	2.652	1	– 0,307 ^a
TNFα	2.317	2.336	2.335	2.322	2.213	2.268	2.181	2.241	2.348	2.333	2.317	2.366	2.384	1

Apo: apolipoproteína; IFNγ: interferón gamma; IL: interleucina; MCP1: proteína quimioatrayente de macrófagos; OLAB: anticuerpos anti LDL oxidada; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

^ap = 0,005.

^bp = 0,001.

Tabla S5

Odds ratio (intervalo de confianza del 95%) mediante regresión logística multinomial de cada biomarcador de pertenecer a una diferente entidad metabólicamente de interés definiendo obesidad a partir del perímetro abdominal ajustado por edad, sexo y demás biomarcadores

	Sano	Obesidad	SM	DM
<i>A. Ajustado por insulina</i>				
Log PCR-as	1	1,17 (1,05-1,29)	1,32 (1,15-1,51)	1,34 (1,18-1,52)
ApoA1	1	1,07 (0,63-1,81)	0,07 (0,03-0,16)	0,38 (0,19-0,75)
ApoB100	1	1,65 (0,93-2,91)	3,56 (1,71-7,40)	0,80 (0,39-1,63)
Log adiponectina	1	1,08 (0,83-1,39)	0,53 (0,38-0,74)	0,34 (0,25-0,47)
Log leptina	1	2,67 (2,23-3,19)	3,11 (2,48-3,90)	1,72 (1,39-2,13)
Insulina 0,76-100	1	0,92 (0,60-1,41)	1,11 (0,47-2,60)	1,21 (0,62-2,36)
Insulina > 100- < 300	1	1,58 (1,02-2,44)	3,11 (1,39-6,97)	2,60 (1,37-4,96)
Insulina > 300	1	2,34 (1,35-4,07)	8,04 (3,37-19,20)	6,79 (3,26-14,12)
<i>B. Ajustado además por HOMA</i>				
Log PCR-as	1	1,17 (1,07-1,28)	1,26 (1,12-1,42)	1,28 (1,14-1,43)
ApoA1	1	1,08 (0,68-1,73)	0,05 (0,02-0,10)	0,47 (0,25-0,87)
ApoB100	1	1,27 (0,76-2,11)	3,10 (1,65-5,83)	1,30 (0,70-2,42)
Log adiponectina	1	1,11 (0,89-1,39)	0,65 (0,49-0,87)	0,51 (0,38-0,67)
Log leptina	1	2,80 (2,38-3,30)	3,01 (2,46-3,69)	1,33 (1,11-1,62)
Log HOMA	1	1,17 (1,06-1,29)	1,83 (1,59-2,11)	2,45 (2,11-2,84)

ApoA1: apolipoproteína A1; ApoB100: apolipoproteína B100; DM: diabetes mellitus; HOMA: *homeostasis model assesment*; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; SM: síndrome metabólico.